

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

CLÍNICA UNIVERSITÁRIA DE PSIQUIATRIA



TRABALHO FINAL DE MESTRADO

Distúrbios do Espectro da Síndrome Fetal Alcoólica (DSFA): Alterações no SNC e Perturbações Associadas

Sara Isabel Gomes Antunes

Dr.ª Fátima Akbarali Ismail

2015/2016

Resumo: Nos últimos 40 anos tem sido claro que as consequências da exposição pré-natal ao álcool resultam num conjunto de características, atualmente designadas por Distúrbios do Espectro da Síndrome Fetal Alcoólica (DSFA). Este espectro inclui desde as alterações físicas, a nível do neuro-desenvolvimento, até cognitivas e comportamentais. Nesta revisão as alterações no SNC e as perturbações secundárias associadas são discutidas. O reconhecimento do perfil cognitivo e comportamental é fundamental para o correto e rápido diagnóstico, bem como ajuda os clínicos na distinção entre os DSFA e outras perturbações mentais. As características fenotípicas da exposição alcoólica são relacionadas com os efeitos do álcool no SNC, como no corpo caloso, cerebelo, gânglios da base e substância cinzenta-branca. Assim, há a necessidade de uma intervenção e de um tratamento efetivo para as crianças com DSFA. Neste artigo revemos as principais estratégias e terapêuticas que têm como respetivos alvos os mecanismos moleculares envolvidos nos danos do álcool no cérebro, os fatores protetores e de agravamento dos défices encontrados nos indivíduos com DSFA e outras intervenções que podem melhorar a plasticidade do Sistema Nervoso Central, quer durante a exposição alcoólica, quer muito tempo após esta ter ocorrido.

Palavras-chave: Distúrbios do Espectro da Síndrome Fetal Alcoólica, exposição pré-natal ao álcool, gestação, efeitos teratogénicos, técnicas de neuroimagem, diagnóstico, diagnóstico diferencial, Sistema Nervoso Central, perturbações cognitivo-comportamentais, perturbações secundárias, intervenções, tratamento, tratamentos experimentais

Abstract: In the last 40 years it has become clear that the prenatal alcohol exposure results in the development of a set of features, now is referred to as Fetal Alcohol Spectrum Disorder (FASD). This spectrum includes overall abnormalities, such as, physical, neurodevelopmental, cognitive and even behaviour and learning problems. In this review the changes within the Central Nervous System and its associated secondary disabilities are discussed. It is essential to be able to recognise the behaviour and cognitive profile which then leads to a rapid and correct diagnose, on the other hand it helps to distinguish this pathology, FASD, from other mental dysfunctions. The phenotype of alcohol exposure is directly related to the effect that alcohol has on some parts of the nervous system, like corpus callosum, cerebellum, basal ganglia and grey matter. Therefore, there is a necessity to intervene and treat children with FASD. In this article the major therapeutically strategies are reviewed. These strategies target the

molecular mechanisms involved with the damage alcohol does to the brain and the protective and aggravating factors of some deficits these individuals show. Also to be reviewed are other interventions that have the potential to improve the plasticity of the CNS, during alcohol exposure as well as long after it has occurred.

Key-words: Fetal alcohol spectrum disorders, prenatal alcohol exposure, pregnancy, teratogenic effects, neuroimaging techniques, diagnosis, differential diagnosis, central nervous system, behavioral and cognitive deficits, secondary disabilities, interventions, treatment, experimental treatments

Introdução

O álcool é considerado a substância mais comum que afeta o desenvolvimento do cérebro. A exposição pré-natal ao álcool é a principal causa de defeitos congénitos, atraso mental e distúrbios do desenvolvimento neurológico (American Academy of Pediatrics, 2000).

Atualmente o espectro de patologias causadas pela exposição alcoólica, pode ir desde a Síndrome Fetal Alcoólica (SFA), caracterizada por um conjunto de dismorfias faciais discriminativas (fendas palpebrais curtas, hipoplasia do andar médio da face, nariz curto, sulco naso-labial aplanado/hipoplásico, lábio superior fino), atraso estato-ponderal e evidências de alterações do SNC, até Perturbações do Neurodesenvolvimento Relacionados com o Álcool (*ARND, Alcohol-Related Neurodevelopmental Disorder*), este termo foi introduzido para descrever os indivíduos com exposição pré-natal, que evidenciavam alterações do SNC, neurodesenvolvimento e/ou evidenciavam alterações cognitivas ou comportamentais que não poderiam ser explicadas por outro fator ambiental ou genético (1,2). Os Indivíduos com ARND são o grupo mais prevalente, mas o maior desafio em termos de diagnóstico, principalmente diagnóstico diferencial com outras perturbações mentais, uma vez que não apresentam as alterações físicas típicas da SFA. Assim, a exposição alcoólica resulta num contínuo de características, designadas por Distúrbios do Espectro da Síndrome Fetal Alcoólica (DSFA). Neste momento o único diagnóstico com critérios clínicos, suportados por evidências científicas é a SFA(3).

O Instituto Nacional do Abuso de Álcool e do Alcoolismo (NIAAA) tem financiado estudos que poderão resultar em critérios de diagnóstico baseados na evidência para os indivíduos com outras alterações causadas pela exposição pré-natal ao álcool, sendo a grande preocupação os indivíduos que apresentam os mesmos défices neuro-cognitivos que os indivíduos com diagnóstico de SFA, mas que por não preencherem os critérios completos de dismorfia facial e de atraso do crescimento, não têm os mesmos serviços oferecidos aos que têm o diagnóstico de SFA(3).

Recentemente, devido ao desenvolvimento das técnicas de imagem, como a Ressonância Magnética (RM), RM funcional (RMf), Tensor de Difusão de imagem (DTI), RM estreotoscópica (MRS), PET (*positron emission tomography*), SPECT (*single-photon emission computed tomography*), técnicas de neuroimagem com

reconstrução em três dimensões, bem como os estudos em animais, tem sido possível perceber a ação do álcool no funcionamento e estrutura do SNC (2,4).

Com este artigo de revisão pretende-se relacionar o conhecimento dos efeitos da exposição pré-natal ao álcool no SNC, com os efeitos a nível cognitivo-comportamental, que por sua vez, estão associados a perturbações secundárias, como perturbações da saúde mental. E por fim, quais os principais mecanismos moleculares subjacentes à teratogenicidade do álcool, e como estes podem ser úteis na identificação de possíveis intervenções e terapêuticas.

Abordagem ao Diagnóstico

Existem vários conjuntos de sistemas de diagnósticos publicados, que estão em harmonia entre si, tais como: os critérios do Código 4-Dígitos, os critérios Canadianos, a revisão do Instituto de Medicina dos EUA, IOM, e o documento *Fetal Alcohol Syndrome: Guidelines for Referral and Diagnosis, National Task Force on FAS/FAE*. Estes últimos critérios pretendem facilitar o diagnóstico, uniformizando os critérios da dismorfia facial, deficiência no crescimento pré ou pós-natal e as alterações do SNC. Promovendo um melhor entendimento entre os clínicos, investigadores, prestadores de serviços. Este documento veio incluir o termo DSFA – Distúrbios do Espectro da Síndrome Fetal Alcoólica-. Em todos os critérios a confirmação da exposição ao álcool pode ser usada para apoiar a hipótese diagnóstica, contudo não é estritamente necessária. A confirmação da abstinência alcoólica por si só exclui o diagnóstico da SFA (1–3,5).

A dificuldade no diagnóstico tem perdurado ao longo destes 40 anos, quer na identificação das alterações faciais, sendo por vezes muito subtis, quer pelo fato, que este muitas vezes está condicionado pelo auto-relato da mãe. Atualmente a confirmação da exposição alcoólica pré-natal baseia-se no relato da mãe e em biomarcadores pouco sensíveis (ésteres de etil de ácidos gordos no mecónio, fosfatidil de etanol, glucuronide de etil) havendo uma necessidade crescente de se desenvolverem novos biomarcadores, mais sensíveis que permitam detetar baixas/moderadas doses de exposição alcoólica, durante longos períodos após a exposição alcoólica. Uma outra área que merece desenvolvimento são os biomarcadores preditores de patologia (ex.: microRNA, proteínas modificadas, podem ajudar a descrever a própria lesão causada pelo álcool).

Assim, o desenvolvimento de biomarcadores de confiança irá permitir identificar crianças em risco de efeitos adversos e permitir uma intervenção mais precoce (6,7).

Consequências da exposição pré-natal ao álcool

Perturbações Cognitivo-Comportamentais Primárias

Na literatura, há bastante pesquisa evidenciando que as crianças com exposição alcoólica pré-natal apresentam défices nas funções cognitivas superiores, mesmo quando outras diferenças cognitivas estão estatisticamente controladas.

Inteligência

O abuso de álcool durante a gestação é a causa não genética mais comum de atraso mental, a maioria dos indivíduos com DSFA tipicamente apresentam resultados de QI (Quociente de Inteligência) no limite inferior do funcionamento normal. A inteligência parece estar inversamente relacionada com a presença de dismorfia facial e atraso de crescimento, ou seja, as crianças com SFA parecem ter mais défices cognitivos (8,9). Contudo há muitas crianças que foram expostas ao álcool pré-natal, e apresentam perturbações neuro-cognitivas, mesmo na ausência das típicas características da SFA.

Existe uma preocupação em distinguir as crianças cujo QI é coincidente às crianças com DSFA. Os indivíduos do grupo com exposição alcoólica pré-natal mostram mais défices no comportamento (ex.: défices de atenção), nas capacidades adaptativas e na aprendizagem verbal (9).

Função Executiva

Indivíduos com DSFA geralmente apresentam défices no planeamento e resolução de problemas, dificuldades no pensamento abstrato e em conceptualizar a realidade, problemas na inibição da resposta a estímulos, e dificuldade em manter e articular a informação da memória de trabalho (8,10,11).

A função executiva depende de circuitos fronto-subcorticais, como o lobo frontal está interligado com os gânglios da base e o tálamo, áreas bastantes sensíveis à exposição pré-natal ao álcool (12).

Memória e Aprendizagem verbal

As crianças com DSFA mostram dificuldades na área da aprendizagem e memória verbal, bem como na aprendizagem não-verbal, como por exemplo na memória espacial. Na literatura está demonstrado que as crianças com SFA apresentam défices na memorização da informação verbal, estes défices resultam principalmente de dificuldades com a aquisição/codificação da informação e não com a capacidade de armazenar a informação ao longo do tempo (8,13).

Linguagem e percepção viso-espacial

A avaliação neuropsicológica mostra défices nas áreas da produção da linguagem e da compreensão, este último mostra ser mais afectado. É possível que os défices na linguagem venham a ser mais evidentes só quando existe uma marcada exposição alcoólica durante a gravidez, ou então, estes sejam consequência de perturbações cognitivas mais gerais (8,14). Verificou-se que as crianças com DSFA não apresentam alterações nas tarefas percetivas simples (como por exemplo, no reconhecimento facial), contudo apresentam um marcado comprometimento nas tarefas que exigem uma integração motora visual (ex: recordar características locais de estímulos hierárquicos) (8).

Função Motora

Defeitos nas áreas da motilidade grosseira e da motilidade fina aparecem associados aos DSFA. Contudo, não é claro se os défices motores são permanentes, hipoteticamente estes podem naturalmente regredir (9).

Atenção

As crianças com DSFA revelam défices na vigília, tempo de reação e na elaboração da informação, sendo por vezes diagnosticadas como PHDA – Perturbação de Hiperatividade e Déficit de Atenção-. Há autores que se preocupam em distinguir as crianças com DSFA e as crianças com PHDA (abordado mais adiante) (15–17). O déficit de atenção traduz-se na clínica por alterações do comportamento, sendo muitas vezes definidos como: crianças que se distraem com facilidade, dificuldade em acalmarem-se, muito ativas, dificuldade em terminarem uma tarefa e/ou problemas mais acentuados nas fases de transição. Os pais podem também referir a sua atenção como muito inconstante (havendo dias que está “on” e dias que está “off”). As crianças com

DSFA apresentam essencialmente défices de atenção que afetam negativamente outras áreas cognitivas (3).

Em suma, o reconhecimento do perfil cognitivo e comportamental, por vezes também denominado de fenótipo cognitivo-comportamental, das fraquezas e forças do doente em questão irá ajudar os investigadores e os clínicos na sua intervenção, sendo o ideal que esta seja o mais precoce e direcionada possível, e por vezes pode ser a única manifestação clínica.

Perturbações Secundárias Associadas à exposição pré-natal ao álcool

Os défices neuro-comportamentais já abordados, contribuem para o desenvolvimento de Perturbações Secundárias, ou seja, perturbações que não estão presentes no nascimento, não são causadas pelos efeitos teratogénicos do álcool, mas são uma consequência das Perturbações Primárias. Os estudos longitudinais sugerem que os indivíduos com exposição alcoólica durante a gestação apresentam um maior risco de virem a apresentar no futuro patologias da saúde mental, perturbações do comportamento e problemas socioeconómicos. E ainda, as amostras em psiquiatria encontram-se sobre-representadas de indivíduos com exposição pré-natal alcoólica, bem como as amostras com jovens problemáticos, detidos, em instituições de correção. De seguida iremos abordar as principais perturbações secundárias associadas à exposição pré-natal ao álcool, que podemos encontrar ao longo da vida, incluindo lactância, infância, adolescência e adultos jovens (18–21).

Lactância e Primeira infância

É aceite que mulheres que bebem mais durante a gravidez, têm filhos que apresentam uma maior dificuldade no relacionamento com a mãe, apresentam um temperamento “mais difícil”, são crianças mais irritáveis, com défices na resposta emocional, baixo limiar de reação. Havendo um comprometimento da díade mãe-filho, inevitavelmente o desenvolvimento emocional e psicossocial também são afetados. Assim, a disponibilidade da mãe para se relacionar emocionalmente com o seu filho também é afetada, bem como o papel que a mãe assume como “presença de suporte” para com o seu filho. A “presença de suporte” refere-se à estabilidade emocional e à capacidade de orientar a criança nas suas tarefas diárias, promovendo a auto-confiança da criança e o

desenvolvimento da sua própria autonomia, bem como está diretamente relacionada com o desenvolvimento de mecanismos de *coping* na criança (18,19,22,23).

Muitos estudos fazem referência aos sintomas internos (ansiedade e sintomas depressivos) evidenciados por uma grande parte das crianças que tiveram exposição pré-natal ao álcool (22,23). Com o objetivo de compreender o conjunto de processos subjacentes ao desenvolvimento da depressão infantil nestas crianças, consideraram-se múltiplos fatores, tais como: o consumo de álcool pré e pós-natal, sintomas depressivos na mãe e na criança, a relação mãe-filho. Verificou-se que a exposição alcoólica durante a gestação e a depressão na mãe têm um efeito preditivo cumulativo, independente e significativo de depressão na criança. E ainda, a irritabilidade nas crianças de 1 ano de idade que foram expostas a altas doses de álcool durante a gestação, é um factor preditivo de depressão aos 6 anos, principalmente nas raparigas. Estes resultados são consistentes com os estudos de neuroanatomia em crianças com DSFA, que relacionam um menor volume cerebral com possíveis lesões nos ganglios da base e nos circuitos frontosubcorticais, estruturas implicadas na regulação do humor (12,22,23).

Infância

Consistentes com os estudos anteriores, os resultados revelam que sintomas de alterações de humor (principalmente sintomas depressivos) são mais prevalentes nas crianças com exposição alcoólica durante a gestação. Salienta-se ainda, que as condições socioeconómicas e a estrutura familiar constituem importantes fatores protetores ou de agravamento no curso de desenvolvimento da criança (23,24). Quando a ansiedade é estudada separadamente da depressão, também se verifica que a exposição alcoólica durante a gestação é um fator independente preditor de ansiedade, mesmo após controlo de variáveis importantes, como cuidador solteiro/divorciado, não biológico. Sublinha-se assim a importância do desenvolvimento de estratégias o mais precocemente possível, de modo a diminuir a ansiedade e a promover mecanismos de coping na criança (24).

A exposição pré-natal ao álcool é um preditor positivo das Perturbações do Comportamento (Perturbação Oposição e Desafio, Perturbação do Comportamento, Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção), tendo em conta a contribuição do QI, défices sociais, e estabilidade familiar. Na literatura a sua prevalência varia bastante, aproximadamente desde 50 a 90%. Contudo, muitos investigadores colocam a hipótese

de que a desatenção e a hiperatividade associada à exposição alcoólica pré-natal, constituem um subtipo clínico, com uma fisiopatologia e clínica distinta, e uma resposta à medicação psicoestimulante também distinta (16,24). Vários trabalhos suportam esta hipótese, tais como: Coles et al (25) verificaram que o perfil de atenção das crianças com exposição alcoólica é distinto das crianças com PHDA sem exposição alcoólica, com défices neuro-cognitivos também distintos. As crianças com DSFA têm défices nas capacidades visuo-espaciais, na codificação da informação e na flexibilidade/mudança dos aspetos da atenção, enquanto os indivíduos com PHDA sem exposição alcoólica têm fundamentalmente dificuldade em manter o foco da atenção. Roebuck et al. (26) observaram que os níveis de hiperatividade nas crianças com exposição alcoólica não apresentam a mesma elevação clínica comparando com PHDA sem exposição alcoólica. Nash et al (27) compararam o grupo DSFA com o grupo PHDA, com o objetivo de determinarem o fenótipo comportamental respetivo aos indivíduos de cada grupo. Os seus resultados mostram que ambos os grupos apresentam desatenção e hiperatividade, contudo os indivíduos do grupo DSFA mostram uma maior tendência para serem desprovidos de sentimento de culpa, para se envolverem em comportamentos cruéis, imaturos e roubos. Em relação às capacidades adaptativas ambos mostram problemas de socialização e comunicação, contudo o grupo PHDA mostra essencialmente atraso do desenvolvimento, enquanto no grupo DSFA não há reversão com o desenvolvimento (16).

Adolescência e Adultos jovens

Continua a ser importante o clínico estar atento às possíveis perturbações secundárias do adolescente/jovem adulto com DSFA. Na literatura a patologia da saúde mental nestes jovens apresenta elevadas prevalências (próximo de 90%) (19,28). Contudo, poucos estudos têm abordado as consequências dos efeitos a longo prazo da exposição alcoólica pré-natal. No estudo longitudinal de Seattle, verificou-se que a probabilidade dos indivíduos que foram expostos a episódios de “*binge drinking*” durante a gestação apresentarem perturbações de personalidade passivo-agressiva e antissocial era o dobro dos indivíduos que tinham tido baixos/moderados níveis de exposição alcoólica no útero (28). Relativamente à hipótese da associação entre a exposição alcoólica pré-natal e consumo de álcool na vida adulta, dois estudos prospetivos referem a existência dessa relação (19,29). Com isto, torna-se também importante, os clínicos ao avaliarem os

transtornos psiquiátricos, tais como abuso de substâncias/dependências, perturbações de personalidade passivo-agressiva e antissocial devem considerar a possibilidade de etiologia teratogénica alcoólica (28). As Perturbações disruptivas do comportamento continuam a ser observadas nesta faixa etária e contribuem para elevada prevalência de problemas relacionados com a agressividade e delinquência (30).

A consistência dos estudos relativos às perturbações do humor e da ansiedade estendem-se desde a infância até à idade adulta, foram replicados em modelos animais e sugere-se que estejam relacionados com alterações no córtex frontal mediano, bem como no hipocampo, possivelmente pela diminuição do fator neurotrófico derivado do cérebro (*Brain-derived neurotrophic factor, BDNF*) e na desregulação do eixo hipotálamo -hipófise -supra-renal (19,31,32).

Ação do álcool pré-natal no cérebro

Alterações Estruturais do Sistema Nervoso Central

Anteriormente ao desenvolvimento das técnicas de imagem, os dados eram essencialmente fornecidos pelas autópsias. Assim, em 1973 Jones e Smith observaram numa criança com SFA danos cerebrais, incluindo microcefalia, agenesia do corpo caloso e da comissura anterior, anomalias no cerebelo e no tronco cerebral. Os exames de imagem nomeadamente a Ressonância Magnética (RM), foram consistentes com as autópsias, contudo observaram que a redução craniana não era uniforme, existindo certas áreas do cérebro que são mais sensíveis ao efeito do álcool (33).

Alterações no corpo caloso, incluindo total e parcial agenesia, hipoplasia, diminuição do volume geral e das regiões anteriores e posteriores do corpo caloso, aumento da variabilidade da forma. Alterações no corpo caloso têm sido associadas a défices neuropsicológicos, tais como, na função motora, na atenção, défices na aprendizagem verbal, na função executiva, em processar informação relativamente complexa e dificuldade em tarefas que envolvam transferência de informação interhemisférica (33–36).

Alterações no cerebelo, indivíduos com DSFA mostram diminuição no volume do cerebelo, da área de superfície, principalmente na região anterior vermiana. As alterações encontradas ajudam a explicar o défice motor observado nestes indivíduos,

bem como défices na resposta condicionada (ex.: no condicionamento clássico “piscar de olhos”). As alterações vermicianas do cerebelo relacionam-se negativamente com a aprendizagem verbal e memória (33,37,38).

Muitos estudos referem diminuição no volume dos gânglios da base, contudo, quando temos em conta a redução de volume geral apenas o núcleo caudado é desproporcional. Alterações no núcleo caudado estão relacionadas com défices na função executiva, atenção e resposta inibitória (39,40).

Alterações na distribuição e densidade da substância cinzenta e branca de áreas específicas do cérebro ocorrem nas crianças com DSFA. Estudos concluíram que a diminuição da substância branca é maior do que a diminuição da substância cinzenta, a densidade da substância branca está reduzida na zona do rego de Sylvius do córtex parietal e temporal e nas regiões parietais inferiores, particularmente no hemisfério esquerdo. Irregularidades estruturais podem estar relacionadas com estas alterações na substância cinzenta e branca (35,41,42). Estas evidências estão em concordância com uma alteração marcada na população de células gliais, nomeadamente no seu metabolismo, existindo evidências que estas alterações podem persistir a longo prazo ou mesmo de forma permanente (43,44). E ainda, mesmo na ausência de alterações macroestruturais é possível identificar alterações microestruturais com recurso à técnica DTI, nomeadamente no corpo caloso (45).

Em estudos com recurso à PET verificou-se uma redução no metabolismo da glicose no tálamo e no núcleo caudado em jovens adultos com SFA (46). Noutros estudos com recurso a SPECT avaliou-se o fluxo sanguíneo cerebral, bem como os neurotransmissores serotonina e dopamina, tendo-se verificado uma diminuição no fluxo sanguíneo cerebral na região parieto-occipital esquerda e na região temporal relativa ao cerebelo, enquanto na região frontal direita está aumentado nas crianças com DSFA. Também foi observado, que os níveis de serotonina no córtex frontal medial estão reduzidos, e um aumento da ligação ao transportador da dopamina no corpo estriado (47,48).

Fatores que influenciam os efeitos da exposição pré-natal ao álcool

O álcool parece ter vários mecanismos que atuam durante o desenvolvimento do embrião e do feto, sendo influenciados por vários fatores, tais como: dose de álcool e o padrão de exposição, período de desenvolvimento aquando da exposição, antecedentes genéticos da mãe e do feto (como por exemplo o alelo da álcool desidrogenase), nutrição materna, idade materna, status socioeconómico, reação sinérgica com outras drogas (49–51).

A magnitude dos danos está fortemente influenciada pelo período do desenvolvimento onde ocorre a exposição alcoólica. Atualmente é sabido que as seis primeiras semanas de gestação constituem um período crítico para a proliferação das células-tronco neuronais, especificamente a gastrulação. Por exemplo, a dismorfia facial parece surgir apenas quando o pico de álcool no sangue ocorre durante esta fase (50,52,53). As alterações faciais relacionam-se com o desenvolvimento cerebral, como com o prosencéfalo e os núcleos do tronco cerebral. A composição (tamanho e densidade) do córtex motor e somatossensorial também é afetado (53,54).

O segundo período crítico do desenvolvimento do SNC é a fase de proliferação e migração das células neuroepiteliais, que ocorre entre a 7^a e 20^a semana de gestação. A exposição alcoólica nesta fase do desenvolvimento afeta a neurogénese e gliogénese, e consequentemente as gerações celulares de neurónios e de astrócitos. Estudos experimentais mostram uma diminuição no número de neurónios e células glia do neocórtex (54,55). O álcool também interfere com a atividade de fatores de crescimento que regulam a proliferação e divisão celular e a sobrevivência das células neuronais já diferenciadas, como o fator de crescimento insulina-like, *IGFI* e *IGFII* (56). Pela 7^a semana inicia-se a formação do corpo caloso e da linha média glial, a exposição alcoólica nesta fase pode perturbar os eventos iniciais da formação do corpo caloso e mais tarde pode desregular a formação axonal, conduzir a agenesia, hipoplasia ou outros defeitos no corpo caloso (47,57).

Por ultimo, na segunda metade da gravidez tem inicio a organização e maturação cortical, que continua no período pós-natal, bem como a mielinização. Esta fase é caracterizada pelo desenvolvimento das células gliais, sinapsogénese, e desenvolvimento do cerebelo (55). A exposição ao etanol induz alterações nas células

gliais e consequentemente no desenvolvimento, sobrevivência e função neuronal. E, com isto o desenvolvimento estrutural do cérebro e dos circuitos neuronais também são afetados (44). Estudos em ratos no período inicial da sinapsogénese e após a administração de uma única dose moderada ou elevada de álcool, verificou-se que provoca um significativo processo neuro-apóptico, em áreas específicas do SNC, como no prosencéfalo, tronco cerebral, cerebelo e retina (58,59).

Potenciais mecanismos envolvidos

Vários mecanismos moleculares foram identificados como possíveis candidatos dos fenótipos dos DSFA, contudo até à data, nenhum foi definido como certo. Dentro dos vários mecanismos destaca-se o stress oxidativo, danos mitocondriais, interferências com fatores de crescimento e mitogénicos de células estaminais neuronais, danos nas células da glia, comprometimento dos sistemas de neurotransmissão, alterações no metabolismo da glicose, na adesão celular, alterações na expressão de certos genes fundamentais para o desenvolvimento, culminando muitas vezes na morte celular por necrose e apoptose (56,60).

A morte celular programada, apoptose, é um processo fundamental do desenvolvimento do embrião. Se este processo estiver alterado, ou seja, se ocorrer mais cedo, ou mais tarde, ou em excesso, o neuro-desenvolvimento fica comprometido. Os estudos mostram que o stress oxidativo induzido pelo álcool, pode induzir a apoptose, uma parte por reduzir os níveis celulares dos antioxidantes, por contribuir para a libertação de fatores pró-apóptóticos e de espécies reativas de oxigénio, que interferem com a atividade mitocondrial (58,61,62).

Outra importante alteração provocada pela exposição pré-natal é o sistema de adesão celular L1, a molécula de adesão celular L1 (L1CAM) participa na ligação célula-célula, ou com outras moléculas extracelulares. Participa na orientação do crescimento celular, bem como na formação de tecidos funcionais. É interessante verificar que as crianças que nascem com mutações, nas quais está envolvida a molécula L1, os defeitos das crianças são idênticos às crianças diagnosticadas com SFA. Estudos mostram que mesmo quando a exposição ao álcool pré-natal é em baixas concentrações, como por exemplo, só uma bebida, pode interferir com a capacidade de ligação da L1CAM (63).

O sistema endocanabinóide também parece estar implicado no desenvolvimento dos DSFA. Este sistema trabalha em conjunto e afeta processos fisiológicos, como o desenvolvimento cerebral, apetite, dor, humor e memória. O endocanabinóide anandamida (AEA) e o seu recetor, CB1, aumentam em resposta ao álcool, e isto faz com que as *Kinases* reguladas por sinais extracelulares (*ERK1/2*) alterem da sua forma ativa para inativa. Os autores consideram que é esta mudança na *ERK1/2* que provoca a neurodegeneração nos recém-nascidos e os défices na plasticidade sináptica e na função cognitiva observada nos indivíduos com DSFA (64).

O álcool durante o desenvolvimento do cérebro interfere na atividade dos neurotransmissores, sendo os principais o Glutamato e a Serotonina (56). O Glutamato através da sua interação com o recetor *NMDA* é crítico para a estabilização de sinapses que se formam durante as experiências sensoriais ou comportamentais. O álcool reduz o número e a função dos recetores *NMDA*, o organismo também responde aumentando a atividade deste recetor. Assim, na ausência do álcool, temos um estado de sobreativação dos recetores *NMDA*, que por sua vez, conduz à morte celular por excitotoxicidade. A serotonina também contribui para a regulação do desenvolvimento cerebral, atua como neurotransmissor e como fator neurotrófico. Os estudos sugerem que o álcool atua diretamente nos neurónios serotoninérgicos, desencadeando a sua apoptose, e indiretamente através da interação entre os neurónios serotoninérgicos e os astrócitos (56,65).

O álcool também pode exercer os seus efeitos nefastos através de mecanismos epigenéticos, mecanismos que alteram a atividade de certos genes, sem alterarem a sequência de genes do DNA, tais como, a metilação do DNA, modificação de histonas e regulação pelo RNA não codificante (66,67). Foi recentemente descoberto que o álcool induz a ativação imunitária no cérebro em desenvolvimento, principalmente na microglia, como resultado há a formação de moléculas pró-inflamatórias e alteração da expressão de certos genes fundamentais para o neurodesenvolvimento (68).

Perspetivas de Intervenção e Terapêutica

Tratamento durante a exposição alcoólica. Prevenção de danos.

Bloqueio dos mecanismos alterados pelo álcool.

Estas estratégias são particularmente importantes nas mulheres que beberam antes de saberem que estavam grávidas ou que não conseguiram parar de beber durante a gravidez.

- Antagonistas dos recetores *NMDA*, tais como MK-801, eliprodil, agmatina e memantina. Foi demonstrado que a administração de MK-801 é bastante eficaz, quando é retirado o álcool e em baixas doses; quando administrado em simultâneo com o álcool é extremamente tóxico e agrava os danos do álcool. Felizmente existem outros antagonistas dos *rNMDA* mais seguros do que o anterior, eliprodil e agmatina, e também registaram bons resultados (69–71). Estudos mais recentes demonstraram que a memantina, droga que bloqueia a sobreativação dos recetores *NMDA*, sem bloquear a neurotransmissão normal, atenua o défice da coordenação motora e protege contra os danos do álcool na diminuição de neurónios do cerebelo. Estudos *in vitro* também indicam que a memantina confere proteção contra a diminuição de células do hipocampo (72).
- A administração de agonistas da serotonina (ex: ipsapirona, busipirona), quer *in vivo* ou *in vitro* parece prevenir o processo neuroapoptótico, a diminuição de neurónios serotoninérgicos e células glia de regiões dependentes da serotonina (65,73).
- Agentes que impeçam os danos do álcool na molécula de adesão celular L1 (*L1CAM*) são um dos alvos para diminuir a neurotoxicidade do álcool. Esses agentes podem ser o 1-octanol ou outros álcoois, devido à sua capacidade para interromper a ação do etanol na adesão de L1, e assim, prevenir o processo de apoptose celular, atraso de crescimento, atrasos no encerramento do tubo neural (73,74).
- A administração de fatores neurotróficos, como o fator de crescimento insulina-like, *IGFI* e *IGFII*, uma vez que, na presença do álcool estes podem estar reduzidos (73,75).
- A administração de antioxidantes, incluindo o resveratrol, do vinho tinto, curcumina, da curcuma, epigallocatequina-3-galato do chá verde (76), e até a

indução da proteína *Nrf2*, que ativa enzimas antioxidantes endógenas podem impedir os efeitos teratogénicos do álcool (77). Muitos estudos mostraram efeitos idênticos na vitamina E, C, ácidos-gordos ómega 3 e beta caroteno (78).

- Fatores nutricionais, estudos mostram que a suplementação nutricional pode atenuar os efeitos teratogénicos do álcool, nutrientes como a colina, betaína, ácido fólico, metionina, zinco influenciam o perfil epigenético (79). Por exemplo, a administração de zinco tem mostrado proteger contra a mortalidade pós-natal, dismorfia fetal, e deficiências cognitivas. É importante também lembrar da ação sinérgica de certos nutrientes, como por exemplo, a própria suplementação de ferro pode prejudicar a absorção de zinco (80,81). A suplementação com colina parece diminuir a gravidade das alterações ao nascer relacionadas com o álcool, tais como, baixo peso ao nascer, anomalias físicas e alterações no desenvolvimento comportamental. Pensa-se que este nutriente proteja contra os efeitos do álcool através de vários mecanismos, tais como dador de grupos metil, precursor de componentes das membranas celulares, ou como precursor do neurotransmissor acetilcolina (82).

Tratamento para Indivíduos com DSFA

Intervir na fase pré-natal nem sempre é possível, assim é fundamental o desenvolvimento de estratégias direcionadas para os indivíduos que sofreram os efeitos teratogénicos do álcool. Algumas estratégias que mostraram efeitos benéficos durante a exposição alcoólica, continuam a poder ser aplicados numa fase posterior, como, alguns fatores neurotróficos e nutricionais (73).

- Suplementação Nutricional. Administração de Colina mostra efeitos benéficos na fase pré e pós-natal. Mais recentemente verificou-se que a suplementação com colina durante a adolescência e fase de adultos jovens pode melhorar o desempenho cognitivo e atenuar o défice da memória de trabalho, não mostrando alterações na aprendizagem espacial e na hiperatividade (73,83).
- Intervenções farmacológicas. O uso de agentes que melhoram a plasticidade neuronal é uma das estratégias. Por exemplo, a exposição ao álcool irá prejudicar a ativação do fator de transcrição celular *CREB* (*cAMP response element-binding protein*), que assume um papel importante na plasticidade, na

formação da memória e no desenvolvimento de vários circuitos neuronais. A administração de agentes que inibam a enzima fosfodiesterase (PDE), como o vinpocetine (agente vasodilatador e anti-inflamatório) permitem prolongar a ativação do *CREB* e a longo prazo, potenciar e fortalecer as conexões sinápticas, que contribuem para a aprendizagem e memória (73,84).

- Intervenções no ambiente. A plasticidade cerebral pode ser aumentada através do ambiente, ou seja, um ambiente rico em estímulos sociais, motores e sensoriais promove o seu desenvolvimento, isto é, promove a capacidade do cérebro adaptar-se às inúmeras mudanças ao longo da vida, sendo esta a base da aprendizagem. A estimulação ambiental induz um conjunto de respostas no SNC, que vão desde um aumento dos fatores neurotróficos, até alterações estruturais, incluindo arborização dendrítica e neurogénese. Contudo, alguns estudos mostram que os cérebros expostos no período neonatal ao álcool não possuem a mesma capacidade de plasticidade do que os cérebros não expostos (85). Assim, é importante determinar a plasticidade que se mantém após a exposição alcoólica e quais as intervenções mais eficazes na plasticidade existente. Muitas estratégias com benefícios no cérebro e no comportamento têm sido abordadas, contudo até à data não existem estudos publicados, como o exercício, treino motor específico (73,79,86). Sendo também necessário a identificação e proteção contra experiências adversas, como o stress, fraco apoio social, familiar, que podem agravar os efeitos teratogénicos do álcool.

Conclusão

O álcool é uma substância teratogénica cultural e socialmente aceite, cujo consumo está amplamente divulgado. A exposição pré-natal ao álcool é a causa mais comum de defeitos congénitos, atraso mental e perturbações do neuro-desenvolvimento. Não sendo consensual a quantidade de álcool segura para o feto, considera-se boa a indicação de abstinência alcoólica durante a gestação.

Quanto mais cedo se identificarem as crianças em risco dos efeitos adversos do álcool no SNC, mais cedo e de forma direcionada se consegue intervir. A compreensão dos efeitos do álcool a nível biológico, neuro-cognitivo e comportamental é assim fundamental. A nível cognitivo-comportamental são crianças que mostram défices na função executiva (resolução de problemas, planeamento), na memória verbal

(codificação da informação), na produção e compreensão da linguagem, défices na perceção viso-espacial, motilidade fina e grosseira e ainda défices de atenção. Estes défices cognitivos quando não corretamente diagnosticados e tratados, afetam negativamente outras áreas cognitivas sendo a base para as perturbações secundárias associadas, como perturbações da saúde mental, insucesso escolar, problemas legais (8,17,30).

Com isto, como nem sempre a prevenção ou a redução do consumo materno é possível, torna-se crucial o desenvolvimento de intervenções e terapêuticas com o potencial de atenuar os efeitos do álcool no SNC. Vários modelos experimentais, que têm como alvo os mecanismos moleculares subjacentes à teratogenicidade do álcool, oferecem-se como possíveis candidatos, contudo a sua aplicação na prática clínica coloca desafios, incluindo a dificuldade da administração de fármacos durante a gestação. Outras estratégias, como a suplementação nutricional, intervenções comportamentais e no ambiente podem ser muito mais facilmente viáveis (73,85,86).

Vemos assim como se torna importante aliar a investigação à clínica, no sentido de diminuir gradualmente as consequências do consumo de álcool durante a gravidez, permitindo reduzir a vasta morbilidade que provoca na vida daqueles que foram sujeitos ao seu efeito tóxico antes mesmo de nascer.

Agradecimentos

Quero agradecer a todos aqueles que contribuíram, motivaram, incentivaram na realização do meu trabalho de Final de Mestrado, cada um com a sua maneira muito própria, mas todos fundamentais.

Aos meus pais pelo apoio, carinho e amor incondicional. O término desta etapa também se deve a vocês. Um gigante obrigado.

À minha melhor amiga, companheira e colega, à minha grande irmã, pela sua preciosa ajuda nesta ultima etapa antes de terminar o curso, bem como nos últimos 6 anos. Obrigada por tudo, por me animares e motivares a ser sempre um bocadinho melhor do que ontem.

Ao meu namorado, pelo amor, pela paciência, alegria, boa disposição que me transmite, que tanto me ajuda a refletir e clarificar certas ideias. O meu sucesso, também é o nosso sucesso.

À minha família, aos meus avós, tios e prima Joaquina que me acompanharam, apoiaram e motivaram durante todo este percurso.

Aos meus amigos e principalmente à Leonor, Cata, Mafalda, Andreia e Pati por todo o apoio, motivação e energia para concluir mais uma etapa. Juntas crescemos.

Tenho que agradecer à minha orientadora, Dra. Fátima Ismail, pela sua dedicação, disponibilidade, apoio, amabilidade e simpatia durante toda a realização deste trabalho. Pelas suas valiosas orientações. Um sincero obrigado.

A todos os professores, assistentes, médicos, enfermeiros, colegas que de uma certa forma ou de outra me influenciaram, inspiraram e contribuíram para a minha formação pessoal e médica.

A todos o meu profundo e sincero agradecimento!

Bibliografia

1. Chudley AE, Conry J, Cook JL, Looock C, Rosales T, Leblanc N. Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis. *CMAJ*. 2005;172.
2. Warren KR, Hewitt BG, Thomas JD. Fetal alcohol spectrum disorders: research challenges and opportunities. *Alcohol Res Heal J Natl Inst Alcohol Abus Alcohol* [Internet]. 2011;34:4–14.
3. Bertrand J, Floyd L, Weber M. Fetal alcohol syndrome. Guidelines for referral and diagnosis. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2005;1–14. Available from: www.cdc.gov/ncbddd/fasd/documents/fas_guidelines_accessible.pdf
4. Wilson SE, Ph D, Cudd TA, Ph D. Focus on : the Use of Animal Models for the Study of Fetal Alcohol. *Alcohol Res Heal*. 2011;34(1).
5. Astley SJ, Clarren SK. DIAGNOSING THE FULL SPECTRUM OF FETAL ALCOHOL-EXPOSED INDIVIDUALS : INTRODUCING THE 4-DIGIT DIAGNOSTIC CODE. *Alcohol Alcohol*. 2000;35(4):400–10.
6. Jacobson SW, Jacobson JL, Meintjes, E. M, M. SE, Molteno CD. Biobehavioral Markers of Adverse Effect in Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Neuropsychol Rev*. 2013;18(9):1199–216.
7. Szabo G, Bakhireva LN, Savage DD. Focus on: biomarkers of fetal alcohol exposure and fetal alcohol effects. *Alcohol Res Heal* [Internet]. 2011;34(1):56–63.
8. Kodituwakku P. Neurocognitive profile in children with fetal alcohol spectrum disorders. *Dev Disabil Res ...* [Internet]. 2009;15(3):218–24. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ddrr.73/full>
9. Crocker N, Nguyen TT, Mattson SN. Fetal Alcohol Spectrum Disorders: Neuropsychological and Behavioral Features. *Neuropsychol Rev*. 2012;21(2):81–101.
10. Burden MJ, Andrew C, Saint-amour D, Meintjes EM, Molteno CD, Hoyme HE, et al. The Effects of Fetal Alcohol Syndrome on Response Execution and Inhibition : An Event-Related Potential Study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009;33(11):1994–2004.
11. Rasmussen C. Executive Functioning and Working Memory in Fetal Alcohol

- Spectrum Disorder. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005;29(8):1359–67.
12. Cummings JL. Frontal-Subcortical Circuits and Human Behavior. *Arch Neurol*. 1993;50.
13. Roebuck-spencer TM, Mattson SN. Implicit Strategy Affects Learning in Children With Heavy Prenatal Alcohol Exposure. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28(9):1424–31.
14. Mcgee CL, Bjorkquist OA, Riley EP, Mattson SN. Impaired language performance in young children with heavy prenatal alcohol exposure. *Neurotoxicol Teratol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009;31(2):71–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ntt.2008.09.004>
15. Malley KDO, Nanson J. Clinical Implications of a Link Between Fetal Alcohol Spectrum Disorder and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Can J Psychiatry*. 2002;47(4).
16. Elliott EJ. Distinguishing between attention-deficit hyperactivity and fetal alcohol spectrum disorders in children : clinical guidelines. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010;509–15.
17. Claire D, Coles C. Discriminating the Effects of Prenatal Alcohol Exposure From Other Behavioral and Learning Disorders. *Alcohol Res Heal*. 2011;34(1).
18. O'Connor MJ, McCracken JT, Best a. Under recognition of prenatal alcohol exposure in a child inpatient psychiatric setting. *Ment Heal Asp Dev Disabil* [Internet]. 2006;9(4):105–8.
19. O'Connor MJ, Paley B. Psychiatric conditions associated with prenatal alcohol exposure. *Dev Disabil Res Rev* [Internet]. 2009;15(3):225–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19731386>
20. Popova S, Lange S, Bekmuradov D, Mihic A, Rehm J. Fetal Alcohol Spectrum Disorder prevalence estimates in correctional systems: A systematic literature review. *Can J Public Heal*. 2011;102(5):336–40.
21. Streissguth AP, Bookstein FL, Barr HM, Sampson PD, O'Malley K, Young JK. Risk factors for adverse life outcomes in fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects. *J Dev Behav Pediatr*. 2004;25(4):228–38.
22. O'Connor MJ. Prenatal alcohol exposure and infant negative affect as precursors of depressive features in children. *Infant Ment Health J*. 2001;22(3):291–9.
23. O'Connor MJ, Paley B. The relationship of prenatal alcohol exposure and the

- postnatal environment to child depressive symptoms. *J Pediatr Psychol*. 2006;31(1):50–64.
24. O'Connor MJ. A c p c w w p a e. *Ment Heal Asp Dev Disabil*. 2008;11(3):1–10.
 25. Coles C, Platzman K. A Comparison of Children Affected by Prenatal Alcohol Exposure and Attention Deficit , Hyperactivity Disorder. *Alcohol Clin Exp Res*. 1997;(1):150–61.
 26. Roebuck T, Mattson S, Riley E. Behavioral and Psychosocial Profiles of of alcohol exposed children. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999;23(6):1070–6.
 27. Nash K, Rovet J, Greenbaum R, Fantus E, Nulman I, Koren G. Original contribution Identifying the behavioural phenotype in fetal alcohol spectrum disorder : sensitivity , specificity and screening potential. *Arch Womens Ment Heal*. 2006;181–6.
 28. Bookstein FL, Ph D, Malley KDO, Connor PD, Ph D, Huggins JE, et al. Binge Drinking During Pregnancy as a Predictor of Psychiatric Disorders on the Structured Clinical Interview for DSM-IV in Young Adult Offspring. *Am J Psychiatry*. 2006;(June):1061–5.
 29. Alati R, Mamun A, Williams G. In utero alcohol exposure and prediction of alcohol disorders in early adulthood: a birth cohort. *Arch Gen Psychiatr* [Internet]. 2006;63(9):1009–16.
 30. Spohr H-L, Willms J, Steinhausen H-C. Fetal Alcohol Spectrum Disorders in Young Adulthood. *J Pediatr*. 2007;175–80.
 31. Hellemans KGC, Verma P, Yoon E, Yu W, Weinberg J. Prenatal alcohol exposure increases vulnerability to stress and anxiety-like disorders in adulthood. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1144:154–75.
 32. Caldwell KK, Sheema S, Paz RD, Samudio-Ruiz SL, Spence NE. Fetal Alcohol Spectrum Disorder-associated depression: evidence for reductions in the levels of brain-derived neurotrophic factor in a mouse model. 2008;90(4):614–24.
 33. Norman A, Crocker N, Mattson S, Riley E. Neuroimaging and fetal alcohol spectrum disorders. *Dev Disabil Res Rev* [Internet]. 2009;15(3):209–17.
Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763406001096>
 34. Bookstein FL, Streissguth AP, Sampson PD, Connor PD, Barr HM. Corpus Callosum Shape and Neuropsychological Deficits in Adult Males with Heavy

- Fetal Alcohol Exposure. *Neuroimage* [Internet]. 2002;15(1):233–51. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811901909772>
35. Sowell ER, Johnson A, Kan E, O'Connor MJ. Mapping White Matter Integrity and Neurobehavioral Correlates in Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *J Neurosci*. 2013;18(9):1199–216.
36. Roebuck TM, Mattson SN, Riley EP. Interhemispheric transfer in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res*. 2002;26(12):1863–71.
37. Jacobson SW, Ph D, Stanton ME, Ph D, Dodge NC, Pienaar M, et al. Impaired delay and trace eyeblink conditioning in school-age children with fetal alcohol syndrome. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011;35(2):250–64.
38. O'Hare ED, Kan E, Yoshii J, Mattson SN. Mapping cerebellar vermal morphology and cognitive correlates in prenatal alcohol exposure. *Neuro Rep*. 2005;16(12):1285–90.
39. Archibald SL, Fennema-Notestine C, Gamst a, Riley EP, Mattson SN, Jernigan TL. Brain dysmorphology in individuals with severe prenatal alcohol exposure. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43(3):148–54.
40. L.Fryer S, Mattson SN, Archibald SL. Caudate Volume Predicts Neurocognitive Performance in Youth with Heavy Prenatal Alcohol Exposure. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012;36(11):1932–41.
41. Moore EM, Migliorini R, Riley EP. Fetal Alcohol Spectrum Disorders: Recent Neuroimaging Findings. *Curr Dev Disord Rep*. 2014;1(3):161–72.
42. Gautam P, Nu SC, Narr KL, Kan EC, Sowell ER. *NeuroImage* : Clinical Effects of prenatal alcohol exposure on the development of white matter volume and change in executive function. *NeuroImage Clin*. 2014;5:19–27.
43. Heikkinen S, Autti-ra I. Brain Metabolic Alterations in Adolescents and Young Adults With Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006;30(12):2097–104.
44. Guizzetti M, Zhang X, Goeke C, Gavin DP. “Glia and Neurodevelopment: Focus on Fetal Alcohol Spectrum Disorders.” *Front Pediatr* [Internet]. 2015;3(November):1–12. Available from: <http://journal.frontiersin.org>
45. Wozniak JR, Mueller BA, Chang P, Muetzel RL, Caros L, Lim KO. Diffusion Tensor Imaging in Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006;30(10):1799–806.

46. Clark C, Li D, Conry J. Structural and functional brain integrity of fetal alcohol syndrome in nonretarded cases. *Pediatrics*. 2000;105(5):1096–9.
47. Bhatara V, Lovrein F, Kirkeby J, Unruh E. Brain function in fetal alcohol syndrome assessed by single photon emission computed tomography. *S D J Med*. 2002;55(2):59–62.
48. Riikonen RS, Nokelainen P, Valkonen K, Kolehmainen AI, Kumpulainen KI, Könönen M, et al. Deep Serotonergic and Dopaminergic Structures in Fetal Alcoholic Syndrome: A Study with nor- β -CIT-Single-Photon Emission Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging Volumetry. *Biol Psychiatry [Internet]*. 2005;57(12):1565–72. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/>
49. Larkby C, Day N, Words EY. The Effects of Prenatal Alcohol Exposure. *Alcohol Health Res World [Internet]*. 1997;21(3):192–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15706768>
50. Lipinski RJ, Hammond P, Leary-moore SKO, Ament JJ, Peceovich SJ, Jiang Y, et al. Ethanol-Induced Face-Brain Dysmorphology Patterns Are Correlative and Exposure-Stage Dependent. *PLoS One*. 2012;7(8):1–10.
51. Warren KR, Li T-K. Genetic polymorphisms: impact on the risk of fetal alcohol spectrum disorders. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2005;73(4):195–203.
52. Niccols A. Fetal alcohol syndrome and the developing socio-emotional brain. *Brain Cogn*. 2007;65:135–42.
53. Miller MW. Exposure to Ethanol during Gastrulation Alters Somatosensory--Motor Cortices and the Underlying White Matter in the Macaque. *Cereb Cortex* December. 2007;(December):2961–71.
54. Pascual M, Guerri C, Rubert G, Min R. Ethanol Exposure During Embryogenesis Decreases the Radial Glial Progenitor Pool and Affects the Generation of Neurons and Astrocytes. *J Neurosci Res*. 2006;496(April):483–96.
55. Suzuki K. Neuropathology of developmental abnormalities. *Brain Dev*. 2007;29:129–41.
56. Goodlett CR, Horn KH. Mechanisms of alcohol-induced damage to the developing nervous system. *Alcohol Res Health*. 2001;25(3):175–84.
57. Donahoo AS, Prof A, Hons LJR. Understanding the Mechanisms of Callosal Development Through the Use of Transgenic Mouse Models. *YSPEN [Internet]*.

- Elsevier Inc.; 2009;16(3):127–42.
58. Young C, Olney JW. Neuroapoptosis in the infant mouse brain triggered by a transient small increase in blood alcohol concentration. *Neurobiol Dis.* 2006;22(2005):548–54.
 59. Dikranian K, Qin Y, Labruyere J, Nemmers B, Olney JW. Ethanol-induced neuroapoptosis in the developing rodent cerebellum and related brain stem structures. *Dev Brain Res.* 2005;155:1–13.
 60. Yelin R, Kot H, Yelin D, Fainsod A. Early molecular effects of ethanol during vertebrate embryogenesis. *Differentiation* [Internet]. International Society of Differentiation; 2007;75(5):393–403.
 61. Brocardo PS, Gil-mohapel J, Christie BR. The role of oxidative stress in fetal alcohol spectrum disorders. *Brain Res Rev* [Internet]. Elsevier B.V.; 2011;67(1-2):209–25.
 62. Lee R Da, An SM, Kim SS, Rhee GS, Jun S, Seok JH, et al. Neurotoxic Effects of Alcohol and Acetaldehyde During Embryonic Development. *J Toxicol Environ Health.* 2008;7394(November 2015).
 63. Yeane NK, He M, Tang N. Ethanol inhibits L1 cell adhesion molecule tyrosine phosphorylation and desphosphorylation and activation of pp60src. *J Neurochem.* 2009;779–90.
 64. Subbanna S, Shivakumar M, Psychoyos D, Xie S, Basavarajappa BS. Anandamide – CB 1 Receptor Signaling Contributes to Postnatal Ethanol-Induced Neonatal Neurodegeneration , Adult Synaptic , and Memory Deficits. *J Neurosci.* 2013;33(15):6350–66.
 65. Druse MJ, Tajuddin NF, Gillespie RA, Dickson E, Atieh M, Pietrzak CA, et al. The serotonin-1A agonist ipsapirone prevents ethanol-associated death of total rhombencephalic neurons and prevents the reduction of fetal serotonin neurons. *Brain Res.* 2004;150:79–88.
 66. Ungerer M, Knezovich J, Sc M, Ramsay M, Ph D, Ramsay M, et al. Epigenetic Changes , and Their Consequences. *Alcohol Res Curr Rev.* 1997;
 67. Yelin R, Schyr RB, Kot H, Zins S, Frumkin A, Pillemer G, et al. Ethanol exposure affects gene expression in the embryonic organizer and reduces retinoic acid levels. *Dev Biol.* 2005;279:193–204.
 68. Drew PD, Kane CJM. Fetal Alcohol Spectrum Disorders and Neuroimmune

- Changes. *Int Rev Neurobiol*. 2014;118:41–80.
69. Riley EP. Administration of eliprodil during ethanol withdrawal in the neonatal rat attenuates ethanol-induced learning deficits. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;189–95.
 70. Thomas JD, Fleming SL, Riley EP. MK-801 Can Exacerbate or Attenuate Behavioral Alterations Associated With Neonatal Alcohol Exposure in the Rat , Depending on the Timing of Administration. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001;25(5):764–73.
 71. Lewis B, Wellmann KA, Barron S. Agmatine reduces balance deficits in a rat model of third trimester binge-like ethanol exposure. *Pharmacol Biochem Behav*. 2007;88:114–21.
 72. Stepanyan TD, Farook JM, Kowalski A, Kaplan E, Barron S, Littleton JM. Alcohol Withdrawal-Induced Hippocampal Neurotoxicity In Vitro and Seizures In Vivo are Both Reduced by Memantine. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32(12):2128–35.
 73. Idrus NM, Thomas JD. Fetal Alcohol Spectrum Disorders: Experimental Treatments and Strategies for Intervention. *Alcohol Res Heal [Internet]*. 2011;34:76–85.
 74. Chen S, Wilkemeyer MF, Sulik KK, Charness ME. Octanol antagonism of ethanol teratogenesis 1. *FASEB J*. 2001;(127):1649–51.
 75. Barclay DC, Hallbergson AF, Montague JR, Mudd LM. Reversal of ethanol toxicity in embryonic neurons with growth factors and estrogen. *Brain Res Bull*. 2005;67:459–65.
 76. Antonio AM, Druse MJ. Antioxidants prevent ethanol-associated apoptosis in fetal rhombencephalic neurons. *Brain Res*. 2008;04:2–9.
 77. Dong J, Sulik KK, Chen S. Nrf2-Mediated Transcriptional Induction of Antioxidant Response in Mouse Embryos Exposed to Ethanol in vivo : Implications for the Prevention of Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10(12).
 78. Cohen-kerem R, Koren G. Antioxidants and fetal protection against ethanol teratogenicity I . Review of the experimental data and implications to humans. *Neurotoxicol Teratol*. 2003;25:1–9.
 79. Riley EP, Ph D. Advances in Diagnosis and Treatment of Fetal Alcohol

- Spectrum Disorders From Animal Models to Human Studies. *Alcohol Res Curr Rev.* 2011;97–108.
80. Summers BL, Rofe AM, Coyle P. Dietary Zinc Supplementation Throughout Pregnancy Protects Against Fetal Dysmorphology and Improves Postnatal Survival After Prenatal Ethanol Exposure in Mice. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009;33(4):591–600.
 81. Summers BL, Henry CMA, Rofe AM, Coyle P. Dietary zinc supplementation during pregnancy prevents spatial and object recognition memory impairments caused by early prenatal ethanol exposure. *Behav Brain Res.* 2008;186:230–8.
 82. Thomas JD, Abou EJ, Dominguez HD. Prenatal choline supplementation mitigates the adverse effects of prenatal alcohol exposure on development in rats. *Neurotoxicol Teratol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009;31(5):303–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ntt.2009.07.002>
 83. Ryan SH, Williams JK, Thomas JD. Choline supplementation attenuates learning deficits associated with neonatal alcohol exposure in the rat : Effects of varying the timing of choline administration. *Brain Res.* 2008;7:1–10.
 84. Krahe TE, Wang W, Medina AE. Phosphodiesterase Inhibition Increases CREB Phosphorylation and Restores Orientation Selectivity in a Model of Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *PLoS One.* 2009;4(8).
 85. Choi IY, Allan AM, Cunningham LA. Moderate Fetal Alcohol Exposure Impairs the Neurogenic Response to an Enriched Environment in Adult Mice. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29(11):2053–62.
 86. Hannigan JH, Leary-moore SKO, Berman RF. Postnatal environmental or experiential amelioration of neurobehavioral effects of perinatal alcohol exposure in rats. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007;31:202–11.